Lane Medical Library

Ueber die Wirkung

des

schwefelsauren Diazobenzols.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Königsberg

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und vertheidigt

am 4. Januar, 12 Uhr Mittags,

vom Verfasser

Grigory Donchin
aus Glubocko, Russland.

Opponenten:

Hermann Lepa, cand. med.
Theodor Meyerowitz, cand. med.

Königsberg, 1875.
Druck von Julius Jacoby, vorm. G. D. Böhmer.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn

Prof. Dr. Max Jaffe,

in

Hochachtung und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0245

Im Heft I. Bd. II. des Archivs für experim. Pathol. und Pharmacologie veröffentlichte Hr. Prof. Dr. Jaffe Untersuchungen über die Wirkung des salpeters. Diazobenzols, die von der Idee ausgingen, dass bei der Umwandlung des Diazobenz. im Organismus Carbolsäure sich abspalten und als solche zur Wirkung gelangen könnte — eine Vermuthung, die in den bekannten chemischen Eigenschaften des Diazobenz. ihre Begründung findet.

Die Resultate der Arbeit sind in folgenden Sätzen resumirt:

I. „Das Diazobenzol, subcutan injicirt, erfährt in der Blutbahn eine Umsetzung, in Folge deren bei Kaninchen und Fröschen Stickstoff gasförmig in Freiheit tritt, während bei Hunden die Erscheinung kaum andeutungsweise beobachtet wurde.

Die übrigen Producte der Umwandlung liessen sich bisher nicht bestimmen, namentlich konnte Phenol weder im Blute, noch in den Secreten nachgewiesen werden.

II. Wird dagegen das Gift per os applicirt, so erscheint Phenol im Harn, dessen Entstehung, zum Theil wenigstens, im Magen, vor der Resorption angenommen werden muss.

III. Die physiologischen Wirkungen des Diazobenzols

sondern sich in 2 wesentlich verschiedene Gruppen, welche bei Kaninchen mannigfache Uebergänge zeigen:

a) Die Asphyxie, in exquisiter Form nur bei Kaninchen beobachtet.

Ihre Ursachen sind die durch die Gasentwickelung im Blute bedingten mechanischen Störungen der Circulation und Respiration.

b) Die Wirkungen unbekannter Diazobenzolderivate: Symptome von Seiten des Nervensystems und des Herzens. — Erstere bestehen in Lähmungserscheinungen, welche, wie die Versuche an Fröschen lehren, centralen Ursprungs sind.

Die Erregbarkeitsveränderung scheint in der Mehrzahl der Fälle im Rückenmark zu beginnen, sich hier von unten nach oben auszubreiten und erst später auf höher gelegene Theile der Centralorgane überzugehen. Denn wir finden in der Regel bei Kaninchen die Hinterpfoten zunächst gelähmt, später erst die Vorderextremitäten, und wenn die Extremitäten bereits allen Bewegungsimpulsen völlig entzogen sind und auch den Erstickungsreiz nicht mehr durch allgemeine Convulsionen beantworten, so lehren uns doch die dyspnoëtischen Erscheinungen am Respirationsapparat, dass die Erregbarkeit der Medulla oblongata noch erhalten ist.

In mehreren Fällen intensiver Giftwirkung (bei Hunden) waren auch die Functionen des Grosshirns erheblich alterirt.

Die Wirkung auf das Herz, die oben nur angedeutet werden konnte, ist sehr verschieden bei Fröschen und Warmblütern: bei ersteren Pulsverlangsamung, aber bald in Herzstillstand übergehend, bei letzteren primäre, oft stundenlang anhaltende Pulsbeschleunigung. — Die Ursachen sowohl des Herzstillstandes, wie die andererseits vermehrte Erregung der Herzcontractionen sind noch nicht ermittelt.“

Die Untersuchungen meines hochverehrten Lehrers

führten zu keinem vollständigen Abschluss; einzelne Fragen konnten nur flüchtig berührt werden, für andere erschien eine erneute Untersuchung nach andern Methoden wünschenswerth.

Ich folgte daher gern der Aufforderung meines hochgeschätzten Lehrers Herrn Prof. Dr. Jaffe, durch die vorliegende Arbeit einige der angedeuteten Lücken auszufüllen, wenn ich auch von vorn herein darauf verzichten musste, das Bild der Diazobenzolvergiftung in ihren chemischen und physiologischen Beziehungen zu vollständigem Abschluss zu bringen.

Ich machte es mir zur Aufgabe:

I. Die chemischen Veränderungen des Diazobenzols im thierischen Organismus, die in der oben erwähnten Arbeit als noch nicht erledigt zu betrachten sind, genauer zu studiren.

II. Die dort nur wenig studirten Vergiftungserscheinungen per os vollständiger zu bearbeiten und

III. Die Erscheinungen am Herzen, namentlich mit Bezug auf gewisse postmortale Phänomene, genauer zu verfolgen.

Statt des salpetersauren Diazobenzols bediente ich mich bei meinen Untersuchungen der schwefelsauren Verbindung, weil diese weniger explosive Eigenschaften hat wie jene, und sich überdies längere Zeit unzersetzt aufbewahren lässt. - Ich stellte das schwefelsaure Diazobenzol auf folgende Weise dar.

In eine wässrige Lösung von Anilinnitrat leitete ich unter guter Abkühlung salpetrige Säure ein. Nach beendigter Einwirkung wurde die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 2) vermischt. (Auf 5 grm. Anilinnitrat 6 Cub. Ctm. verdünnte Schwefelsäure) und das Gemisch mit dem 3fachen Volumen absol. Alkohol und einer grossen Menge Aether versetzt, wodurch sich eine concentrirte wässrige Lösung von schwefelsaurem Diazobenzol als untere Schicht absetzte. Nach einiger Zeit trennte ich diese

Schicht mittelst Scheidetrichters und versetzte sie wieder mit absol. Alkohol und Aether. Dadurch bildete sich ein Bodensatz von schwefelsauren Diazobenzol-Krystallen. Diese wurden abfiltrirt, mit Aether gut ausgewaschen, zwischen Fliesspapier etwas abgepresst und schliesslich unter dem Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet und aufbewahrt.

I. Das chemische Verhalten des Diazobenzols im Organismus.

Die Untersuchungen von Prof. Jaffe haben es unentschieden gelassen, was aus dem Diazobenzol im Organismus wird; weder konnte dieser Körper unverändert im Blute und in den Secreten aufgefunden werden, noch war es gelungen, mit Ausnahme einiger Fälle von innerlicher Vergiftung, abgespaltete Carbolsäure nachzuweisen.

Dieses negative Resultat konnte aber möglicherweise in der Unzulänglichkeit der bisherigen Carbolsäure-Reactionen, so empfindlich dieselben auch sein mögen, begründet sein. Es war uns daher, als wir das obige Thema wieder aufnahmen, sehr erwünscht, dass kürzlich von E. Jaiquemin eine neue Phenolreaction angegebeu worden war, die in Deutschland noch wenig bekannt sein dürfte und die wir um so lieber hier mittheilen wollen, als sie in der That die bisher bekannten Phenolreactionen an Empfindlichkeit und Eleganz bei Weitem übertrifft und gleichzeitig ein schätzenswerthes Reagens für Anilin darstellt. — Die Mittheilung findet sich in den Comptes rendus der Pariser Academie (Nr. 26. 30. Juni 1873, p. 1605) und führt den Titel: E. Jaiquemin: Acide érythrophénique, reaction nouvelle du phenol et de l'aniline.

Die Reaction gründet sich auf folgendes Verhalten: Behandelt man ein Gemisch, etwa gleicher Theile von

Anilin und Phenol mit Chlorwasser, so entsteht ein rother Körper, der durch Ammoniak, kaustische oder kohlensaure Alkalien blau, durch Säuren wieder roth gefärbt wird.

Wenn man statt Chlorwasser eine Lösung von Chlorkalk oder unterchlorigsaurem Natron zusetzt, so erscheint fast augenblicklich eine rein blaue Färbung, deren Intensität mit der Zeit erheblich zunimmt. Jaiquemin nennt das Product, das blau gefärbte Salze giebt, acide érythrophénique, und folgert aus seiner Entstehung, dass beim Vermischen von Phenol und Anilin eine chemische Verbindung dieser beiden Körper eintritt, ein „Phenat" des Anilins sich bildet; denn blieben sie einfach gemengt, so würde bei Zusatz von Chlorkalk -- da Phenol allein, ohne die Gegenwart von Ammoniak dadurch nicht gefärbt wird — nur die bekannte violette Anilinreaction zum Vorschein kommen. — Es mag dahin gestellt sein, ob diese Folgerung richtig ist oder nicht; es wäre ja denkbar, dass Anilin und Phenol unverbunden in derselben Lösung existiren und dass erst bei der Behandlung mit Oxydationsmitteln eine Vereinigung stattfindet derart, dass das Einwirkungsproduct von beiden gemeinschaftlich geliefert wird.

Eine Entscheidung dieser Frage würde wohl nicht schwer sein; uns interessirt hier nur die Reaction als solche, die in der That ausserordentlich schön und empfindlich ist. Ein Tropfen Anilin und ein Tropfen Phenol in 100 CC. Wasser gelöst, geben mit Chlorkalk sofort eine intensive Blaufärbung; aber selbst bei Verdünnung mit 2 Litern Wasser ist die Reaction noch sehr deutlich; nur tritt sie im Falle grosser Verdünnung nicht augenblicklich, sondern allmälig ein und erreicht erst in 1—2 Stunden das Maximum ihrer Intensität. Einmal vorhanden ist die blaue Farbe sehr beständig und erhält sich Tage lang unverändert. Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass eine Verwechselung mit der blossen Anilinreaction unmöglich ist. Letztere ist stets violett und wird alsbald

bräunlich, während bei der neuen Reaction es sich um ein rein blaues und sehr beständiges Colorit handelt, welches sich überdies durch seinen Farbenwechsel mit Säuren und Alkalien charakteristisch auszeichnet. — An Empfindlichkeit steht ihr von allen Phenolreactionen am nächsten die bekannte Reaction mit Chlorkalk und Ammoniak, welche übrigens der Jaiquemin'schen durchaus analog zu sein scheint.

Wer je genöthigt war, mit Phenolreagentien zu arbeiten, wird erfahren haben, wie unbequem und unsicher die Chlorkalk-Ammoniakprobe ist, wenn es gilt Spuren von Carbolsäure aufzufinden. — In geübter Hand zwar sehr empfindlich, wirkt empfindlicher als die andern bekannten Proben, namentlich die Eisenchloridreaction, schlägt sie weniger geübten Untersuchern sehr leicht fehl; es gehört viel Routine dazu, in jedem Falle die richtige Chlorkalkmenge zu treffen; etwas zu wenig oder zu viel verhindert die Blaufärbung oder schwächt sie erheblich ab. Abgesehen davon, dass sie an Empfindlichkeit selbst bei richtiger Handhabung auch nicht annähernd die Jaiquemin'sche erreicht, ist bei letzterer auch ein plus oder minus von Chlorkalk weit weniger schädlich, wenn die Differenz nur keine zu grosse ist. Allerdings erfordert auch sie einige Erfahrung und Vorsicht, wenn es sich darum handelt, äusserst geringe Mengen von Carbolsäure aufzufinden. Die Schwierigkeit besteht hier in dem richtigen Anilinzusatz, namentlich in der Vermeidung eines erheblicheren Ueberschusses, — da sonst die violette Anilinreaction die Blaufärbung verdecken kann. — Doch sieht man häufig, wenn anfänglich bei Chlorzusatz Violett auftrat, bei einigem Stehen die Farbe immer deutlicher und reiner blau werden.

Es ist für die Jaiquemin'sche, wie für alle Phenolreactionen wünschenswerth, die zu prüfende Substanz vorher möglichst frei von Verunreinigungen dargestellt zu haben; doch hat sich nach unsern bisherigen Erfahrungen nur eine Beimengung direct schädlich erwiesen: eine Spur

freies Ammoniak kann die Reaction ganz verhindern oder sehr undeutlich machen. Diesen Umstand möchten wir um so mehr betonen, als bei der vorbereitenden Isolirung der Carbolsäure, bei Destillation organischer Flüssigkeiten, des Blutes und namentlich des Harns, selbst wenn dieselben vorher stark angesäuert waren, sehr häufig Ammoniak in das Destillat übergeht. Diesem Uebelstand ist natürlich leicht abzuhelfen; man braucht nur das Destillat wieder anzusäuren und noch ein bis zweimal zu rectificiren.

Saure Reaction der Flüssigkeit ist nur insofern störend, als in diesem Falle bei Zusatz von Anilin und Chlorkalk keine blaue, sondern die röthliche Färbung der Erythrophensäure auftritt, welche erst bei nachträglichem Zusatz eines Alkalis blau wird.

Unser Verfahren zum Nachweis der Carbolsäure ist nun in Kürze Folgendes: Blut und Harn (ersteres nach starker Verdünnung mit Wasser) werden mit Weinsäure angesäuert und destillirt; das Destillat — falls es nicht direct schon eine deutliche Reaction giebt — nochmals angesäuert und ein bis 2mal rectificirt. Einige Cubiccentimeter des Destillats werden nunmehr mit etwa der gleichen Menge einer sehr verdünnten Anilinlösung (1 Tropfen Anilin auf 100 CC. Wasser) und unter Umschütteln mit 4—5 Tropfen einer möglichst concentrirten Chlorkalklösung versetzt. Tritt nach einiger Zeit nicht deutliche Blaufärbung ein, oder erscheint sofort eine violette Farbe, so wiederholt man den Versuch mit einer geringeren Menge der Anilinlösung, von der eventuell 4—5 gtt. zugesetzt werden.

In allen Fällen ist es nöthig — wenn es sich um sehr geringe Spuren von Phenol handelt — die Probe hinreichend lange zur Beobachtung stehen zu lassen; denn wir haben bereits bemerkt, dass unter solchen Umständen die Blaufärbung spät, c. nach $^1/_4$ Stunde beginnt und allmälig, in 1—2 Stunden ihre grösste Intensität erreicht.

Auf diese Weise nun gelang es uns regelmässig, nach

Diazobenzolvergiftung die Carbolsäure aus dem Blute und falls der Tod nicht zu früh eintrat, auch aus dem Urin darzustellen, bei subcutaner Injection ebenso gut wie bei innerlicher Darreichung, gleichgültig, ob die Dosis kleiner oder grösser war, ob die stürmischen Erscheinungen der Asphyxie das Leben beendigt oder die Vergiftung den protrahirten Verlauf der cerebrospinalen Lähmung genommen hatte. Im ersteren Falle, bei der acutesten Vergiftung wurde entweder im Momente des Todes, oder bei Beginn der stürmischen Erscheinungen das schaumige Blut aus den Halsgefässen entzogen; im letzteren Falle wurde entweder auf der Höhe der Vergiftung ein Aderlass gemacht oder post mortem das Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen zur Untersuchung genommen. — Immer, wie gesagt, gab das Destillat Carbolsäure-Reaction, selbst wenn Stunden seit der Beibringung des Giftes verflossen waren.

Wenn nun aber auch Blut und Harn bei der Destillation Carbolsäure gaben, so war damit noch nicht erwiesen, dass dieselbe frei in den genannten Flüssigkeiten enthalten war; sie konnte sich vielmehr bei der Destillation aus unzersetzt gebliebenem Diazobenzol gebildet haben.

Um diese Frage zu entscheiden, schlugen wir folgenden Weg ein: Das frisch aus der Ader entleerte Blut oder der Harn wurde mit Weinsäure angesäuert und mit (grossen Mengen) Aether geschüttelt. Wir hofften auf diese Weise die freie Carbolsäure von dem in Aether unlöslichen Diazobenzol trennen zu können. Die ätherische Lösung wurde dann sofort mit Natronlauge behandelt und nach vollständiger Entfernung des Aethers wurde dann der alkalische Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der Destillation unterworfen, das Destillat eventuell noch rectificirt. In keinem Falle gelang es uns auf diese Weise aus dem Blute auch nur eine Spur von Carbolsäure zu gewinnen, während die zur Controlle stets vorgenommene directe Untersuchung, ohne vorhergehende Aetherbehandlung stets deutlichste Reaction gab.

Aus dem Harn konnten wir nur ein einziges Mal mittelst der Aetherextraction eine Spur von Phenol darstellen.

Es fragt sich nun: ist im Blut und Harn nach Diazobenzolvergiftung keine freie Carbolsäure vorhanden, oder ist es nur unmöglich, dieselbe durch Aether zu isoliren. Darüber giebt folgender Versuch Aufschluss: Zu 20 CC. frischen Kaninchenblutes wurde 0,05 grm. Carbolsäure gesetzt und einige Zeit damit in Berührung gelassen. Ein kleiner Theil des Blutes, nach dem Ansäuren mit Schwefelsäure sofort der Destillation unterworfen, giebt eine prachtvolle Phenolreaction; der Rest (c. 15 CC.) des Bluts wird mit Acid. tart. versetzt und mehrmals mit Aether extrahirt, die Aetherauszüge vereinigt und wie oben beschrieben behandelt: nicht die leichteste Andeutung einer Carbolsäurereaction im Destillat. — Ebenso verhält sich Blut, welches mit kleinen Mengen Diazobenzol versetzt war: (0,5 schwefels. Diazobenzol zu 100 CC. defibrinirten Rinderblut).

Ein kleiner Theil sofort, ein andrer nach 24 Stunden destillirt, gaben exquisite Phenolproben, der mit Aether behandelte Rest dagegen keine Spur.

Also: freie Carbolsäure lässt sich dem angesäuerten Blute, und meistens auch dem Harne durch Aether nicht entziehen; sie muss dort in einer Fixirung enthalten sein, welche durch Aether nicht gelöst wird.

Da somit die Destillation zum Zwecke der Isolirung der Carbolsäure nicht umgangen werden kann, so müssen wir es zur Zeit geradezu für unmöglich halten, freies Phenol neben geringen Mengen voa Diazobenzol nachzuweisen. Die bei der Zersetzung des letztern auftretende Gasentwickelung -- sonst ein so werthvolles Erkennungsmittel — entzieht sich, zumal im Blute, der Beobachtung, wenn es sich um so minimale Quantitäten handelt; sie würde auch, falls sie beobachtet wird, nur beweisen, dass ein Theil des Diazobenzols der Zersetzung im Organismus entgangen und nicht ausschliessen, dass daneben auch freie Carbolsäure vorhanden.

Es sprechen aber gewichtige Gründe dafür, dass das bei unseren Untersuchungen erhaltene Resultat auf freie und nicht erst bei der Destillation gebildete Carbolsäure zu beziehen ist. Wie sollte ein so leicht veränderlicher Körper, wie das Diazobenzol stundenlang nach der Vergiftung unzersetzt im Blute enthalten sein, unverändert in den Harn übergehen; wie wäre es möglich, dass eine Quantität von 0,5 Diazobenzol mit 100 CC. Blut vermischt noch nach 24 Stunden der Zersetzung entgangen.

Für den Harn lässt es vielleicht noch directer zeigen, dass er kein Diazobenzol enthält; abgesehen von dem einen Falle, in dem der Aetherauszug Carbolsäurereaction gab, konnte auch in allen übrigen Fällen die Diazoverbindung an ihrem charakteristischen Verhalten gegen Kali oder Natron, welche eigenthümliche roth oder braun gefärbte Umwandlungsproducte erzeugen, nicht constatirt werden. Eine Möglichkeit wäre endlich noch anzudeuten, die nämlich, dass das Diazobenzol im Organismus zwar zersetzt wird, aber dabei nicht freie Carbolsäure, sondern eine Substanz liefert, welche mit Leichtigkeit z. B. bei der Destillation Carbolsäure abgiebt. Für eine solche Annahme liegt aber zur Zeit kein genügender Grund vor.

Fassen wir nunmehr die Ergebnisse dieses Abschnitts in einen Satz zusammen, so haben wir gefunden, dass nach subcutaner Injection sowohl, als nach innerlicher Darreichung von Diazobenzol aus Blut und Harn Carbolsäure sich darstellen lässt, dass dieselbe wahrscheinlich der Umwandlung des Diazobenzols innerhalb der Circulation ihre Entstehung verdankt und nicht erst als Product der chemischen Behandlungsmethode nachträglich entsteht.

Darnach wäre zu berichtigen, was Herr Prof. Jaffé in der mehrfach genannten Arbeit über das chemische Verhalten des salpetersauren Diazobenzols im Organismus angegeben; es wäre mit dem Vorbehalt, der aus den vorstehenden Erörterungen sich ergiebt, der Beweis geliefert, dass die alcalische Reaction des Blutes nicht, wie er-

wartet werden konnte, ein Hinderniss für die Phenolbildung aus Diazobenzol darstellt.

Nun will ich die Fälle folgen lassen, bei denen es mir mittelst der oben angeführten Methode gelang, im Blute sowohl als im Urine eine Carbolsäurereaction nachzuweisen.

I. Untersuchung des Blutes.

1. Versuch. Kleines Kaninchen. 0,15 Gramm schwefelsaures Diazobenzol subcutan injicirt. Nach 3 Stunden ist das Thier im hintern Körpertheile vollständig gelähmt; der vordere Körpertheil ist nur schwach gelähmt. Liegt regungslos auf der Seite. Auf Druck reagiren nur noch die vorderen Extremitäten. Herzaction nicht zu fühlen. Respiration schwach und selten. 4½ Stunden nach der Vergiftung stirbt das Thier unter immer seltener werdenden Respirationen, ohne Krämpfe. Die directe Untersuchung des mit Schwefelsäure angesäuerten Blutes ergiebt eine intensive Carbolsäurereaction.

2. Versuch. Grosses Kaninchen. Subcut. Injection von 0,5 Gramm schwefelsaurem Diazobenzol. Unter stark dyspnoëtischen Respirationen und einigen heftigen Zuckungen stirbt das Thier nach einer ½ Stunde. Das Blut, direct auf Carbolsäure untersucht, ergiebt eine deutliche Phenolreaction.

3. Versuch. Grosses Kaninchen. 2,3 Gramm per os. 2 Stunden hierauf wurde das Thier todt vorgefunden. Der Magen war sehr stark von Gas aufgetrieben. Die mit Schwefelsäure angesäuerte geringe Menge des Herzinhaltes wurde direct auf Carbolsäure untersucht. Deutliche Reaction.

4. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 0,4 Gramm subcutan. Nach 20 Minuten wurde ihm bei deutlich ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen Blut aus der Carotis entzogen. Mit Aether versetzt wurde dasselbe auf freie Carbolsäure untersucht. Dieselbe nicht nachgewiesen.

5. Versuch. Junges Kaninchen. Subcut. Injection von 0,65 schwefelsaurem Diazobenzol. Nach ca. 20 Min. wurde ihm bei deutlich ausgesprochenen Lähmungserscheinungen und fast verschwundener Respiration Blut entzogen; dasselbe sah dunkel und zersetzt aus. Mit Aether behandelt wurde es auf freie Carbolsäure untersucht. Keine Phenolreaction.

6. Versuch. Mittelgrosser junger Hund. Subcut. Injection von 1,0 Gramm. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde ist das Thier stark deprimirt und niedergeschlagen. Puls von normaler Spannung und etwas erhöhter Frequenz: 108 in der Min.; Respiration 56 in der Min., nicht dyspnoëtisch. $1\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection: Puls 228 in der Minute, bedeutend schwächer als vorher; Respiration 48 in der Min., tiefer als früher. Im Ganzen macht er den Eindruck eines stark Betäubten. 2 Stunden nach der Vergiftung, das Thier bereits todt. Die letzten Erscheinungen wurden leider nicht beobachtet. Das Blut liess sich jedoch leicht und in reichlicher Menge entziehen. Bei directer Destillation, nach 5 Stunden vorgenommen, gab es eine intensive Carbolsäurereaction.

7. Versuch. Mittelgrosser alter Hund. 2,0 schwefelsaures Diazobenzol subcutan injicirt. Nach ca. 25 Min. wurde ihm Blut entzogen. Ein Theil desselben wurde nach vorherigem Ansäuern mit Schwefelsäure direct auf Carbolsäure untersucht: Deutliche Carbolsäurereaction. Der Rest wurde mit Aether behandelt, auf freie Carbolsäure untersucht; hier keine Reaction.

II. Untersuchung des Harns auf Carbolsäure.

1. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 0,7 Gramm schwefelsaures Diazobenzol per os. Der Urin der ersten 20 Stunden enthielt Eiweis und Zucker. Carbolsäure bei directer Destillation nachgewiesen. Die Untersuchung auf freie Carbolsäure gab keine Reaction.

2. Versuch. Mittelstarkes Kaninchen. 0,65 Gramm per os. Am folgenden Tage wurde das Thier todt vorgefunden. Der aus der Blase ausgedrückte Urin reagirte schwach sauer und enthielt Eiweiss. Bei directer Destillation des angesäuerten Urins wurde Carbolsäure nachgewiesen. Die Untersuchung auf freie Carbolsäure blieb ohne Erfolg.

3. Versuch. Starkes Kaninchen. 1,0 Gramm per os. Der Urin, der am folgenden Tage aus der Blase ausgedrückt wurde, enthielt geringe Mengen Eiweis nnd reagirte alcalisch. Carbolsäure bei directer Untersuchung nachgewiesen.

4. Versuch. Grosses Kaninchen. 0,3 Gramm. per os. Der angesäuerte Urin der ersten 16 Stunden gab bei directer Destillation eine lebhafte Phenolreaction. Die Untersuchung auf freie Carbolsäure blieb ohne Erfolg. Als der farblose Aetherextract vor der Destillation durch Natronlauge alcalisch gemacht wurde, so nahm er eine gelbbraune Färbung an.

5. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. ca 1,0 Grm. per os. Der nach 6 Stunden aufgefangene Urin enthielt reichlich Eiweiss und Zucker. Bei der Behandlung mit Aether gab er eine schwache aber deutliche Carbolsäurereaction. (Also freie Carbolsäure nachgewiesen).

6. Versuch. 0,3 schwefelsaures Diazobenzol subcutan. Mittelgrosses Kaninchen Das Thier erholt sich allmälig von den schwach ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen. In dem angesäuerten Urine, der am folgenden Tage aus der Blase ausgedrückt wurde, konnte bei directer Destillation leicht Carbolsäure nachgewiesen werden. Die mikroskopische Untersuchung desselben gab eine reichliche Menge Fibrincylinder.

7. Versuch. Mittelgrosser junger Hund. 0,6 Grm. per os. Der Urin der ersten 24 Std. reagirt schwach alkalisch. Zucker und Eiweiss nicht nachgewiesen. Die

directe Destillation des angesäuerten Urins gab eine intensive Carbolsäurereaction. Die Behandlung mit Aether blieb ohne Erfolg.

Die physiologischen Wirkungen des schwefelsauren Diazobenzols.

Versuche an Kaninchen mit subcutaner Injection.

Aus einer Reihe von Versuchen, die im Wesentlichen Uebereinstimmendes ergaben, will ich nur folgende anführen:

1. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 0,5 Grm. schwefels. Diazob. subcutan injicirt

Vor der Injection P. 256 M; Resp. 76 M.
Nach - - - 296 - - 112 -

zugleich auch tiefer. Das Thier ist sehr unruhig, trippelt hin und her, leckt sehr eifrig die Tischplatte. Ohren stark injicirt. Nach einer $\frac{1}{4}$ St P. 296; Resp. 148 M., dyspnoetisch. — In der Gegend der Einstichstellen — reichliches subcutanes Emphysem.

Eine $\frac{1}{2}$ St. nach der Injection stirbt das Thier unter Dyspnoe und heftigen Zuckungen. Die sogleich vorgenommene Section ergiebt: reichliche Gasbläschen im Gefässsysteme. Die Lunge hat ein getigertes Aussehen. Das ganze Herz pulsirt schwach; die Ventrikel und der linke Vorhof stellen alsbald ihre Contractionen ein. Der rechte Vorhof und die Einmündungsstelle der v. cava sup. pulsiren unter allmäliger Abnahme ihrer Frequenz über 4 St. nach dem Tode.

2. Versuch. Mittelstarkes Kaninchen. 0,6 Grm. subcutan.

Vor der Injection: P. 212 M.; R. 120 M.
Nach - - - 237 - ; - - 149 - . Nach

5 M. erfolgt unter Dyspnoe und allgemeinen Convulsionen der Tod. Section unmittelbar vorgenommen ergiebt: Vorhöfe und Ventrikel contrahiren sich lebhaft; erstere 40 Mal, letztere 20 Mal in der Minute. Zahlreiche grössere und kleinere Bläschen im Gefässsysteme vorgefunden, namentlich im oberen Theile der v. cava sup. Die Lunge ist von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Der rechte Vorhof setzt seine spontanen Contractionen bis über 8 St. post mortem fort.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass nach subcut. Vergiftung mit einer Dosis von 0,5 – 0,6 grm. die Thiere nach 5—30 Min. unter den Erscheinungen der Dyspnoe und allgemeinen Krämpfen zu Grunde gehen; schon bald nach d. Injection ist die Pulsfrequenz um 25—40 Schläge in einer Min. gesteigert. Die Energie des Pulses schien in den meisten Fällen eine normale, eher erhöht. Die Respirat. wird frequenter und zugleich stark dyspnoetisch und schliesslich gehen die Thiere unter einem oder oft sich noch zum 2ten Male wiederholendem Anfalle von allgemeinen epileptiformen Convulsionen zu Grunde.

Bei der Section finden wir die Erscheinungen freier Gasentwickelung im Blute und Veränderungen der Organe, welche als Folgen von Luftembolie zu deuten sind, kurz denselben Befund, welchen Herr Prof. Jaffe für das salpeters. Diazobenzol angegeben hat und welchen wir daher hier nicht in extenso wiedergeben wollen.

Die subcutane Injection des schwefels. Diazobenzols wirkt also nicht anders, wie die der salpetersauren Verbindung, was auch von vorn herein erwartet werden konnte; nur schien die zur Hervorrufung der asphyctischen Symptome erforderliche Dosis im Allgemeinen etwas grösser zu

sein, entsprechend dem grösseren Moleculargewicht der Schwefelsäure gegenüber dem der Salpetersäure.

Auch in der 2ten von Prof. Jaffe geschilderten Symptomenreihe, welche die cerebro-spinalen Veränderungen betrifft, finden wir beide Diazobenzolverbindungen übereinstimmend:

Nach Dosen von 0,15—0,3 des Sulphats gestaltet sich das Bild der Vergiftung ungefähr folgendermassen:

Etwa 1 bis 2 St. nach der Vergiftung sind die hintern Extremitäten gelähmt; die Lähmung schreitet allmälig auf die übrigen Glieder fort und so sehen wir das Thier $2\frac{1}{2}$—3 St. nach der Injection vollständig gelähmt darniederliegen. Die Herzaction, die bald nach der Injection beträchtlich gesteigert und noch von normaler Energie ist, nimmt allmälig an Energie ab, und 2 St. nach der Vergiftung ist sie in den meisten Fällen nicht mehr zu fühlen. Auch die Respiration wird immer schwächer und zugleich seltner, so dass schliesslich die Thiere, nachdem sie $1\frac{1}{2}$ bis $2\frac{1}{2}$ St. vollständig gelähmt dalagen, unter seltner werdenden Respirationen, ganz ruhig, ohne Krämpfe, $3\frac{1}{2}$ bis 5 St. nach der Application des Giftes zu Grunde gehen. Die Section ergab in solchen Fällen nichts Abnormes. Gasbläschen im Gefässsysteme wurden bei diesen Vergiftungserscheinungen nie beobachtet.

Zur Erläuterung des Gesagten mögen folgende Versuche dienen:

1. Versuch: Mittelgrosses Kaninchen. 0,15 Grm. schwefels. Diazob. subcutan.

Vor der Injection P. 264 M.; Resp. 124 M.

Nach einer halben Stunde - 336 M., von schwacher Energie; Resp. 140 M., nicht dyspnoetisch. Nach 2 St sind die hintern Extremitäten schwach gelähmt; das Thier sitzt mit schlaff zusammengesunknem Körper und sieht stark benommen aus. Die Herzaction ist kaum noch wahrzunehmen; Frequenz des Pulses lässt sich nicht bestimmen. Resp. 104 M., ruhig, regelmässig und oberflächlich. Die Muskel-

spannung, namentlich in der Bauchgegend, ist bedeutend verringert. Die Sensibilität ist deutlich herabgesetzt. $2^1/_2$ St. nach der Injection: Das Thier liegt gelähmt auf der Seite; die hintern Extremitäten sind nun vollständig gelähmt; die vordern nur schwach. Resp. 84 M., von derselben Beschaffenheit wie die vorigen. $3^1/_2$ St. nach der Injection: Das Thier nimmt genau die frühere liegende Stellung ein; Resp., 48 M., regelmässig und oberflächlich. Auf starken Druck und Stich erfolgt in den Extremitäten keine Reaction. $4^1/_2$ St. nach der Injection: Das Thier liegt wie vorher vollständig gelähmt und apathisch da. Resp. 20 M., etwas tiefer als die vorigen. 20. M. hierauf, also bald 5 St. nach der Injection stirbt das Thier unter immer seltner werdenden Respirationen, ohne Krämpfe, in genau derselben Stellung, welche es bereits seit $2^1/_2$ St. eingenommen hatte. Die Section ergiebt keine Veränderungen an den Organen. Keine Gasbläschen.

2. Versuch. Mittelstarkes Kan. 0,2 subcutan. In der ersten Stunde ist am Thiere, mit Ausnahme eines frequenten aber geschwächten Pulses, nichts Abnormes wahrzunehmen. $1^1/_2$ St. nach der Injection: Puls sehr schwach und nicht mehr zählbar. Resp. 92 M., von mässiger Tiefe; die vordern Extremitäten sind schwach gelähmt. 2 St. nach der Injection: Puls nicht mehr zu fühlen; Resp. 76 M. nicht dyspnoetisch. Die Lähmung in den vordern Extremitäten ist nun deutlicher ausgesprochen, das rechte Bein ist entschieden stärker gelähmt als das linke. In den hintern Extremitäten ist eine Lähmung mit Sicherheit nicht zu constatiren.

$2^1/_2$ St. n. d. Inject.: Auch die hinteren Extremitäten sind schwach gelähmt; wird das Thier auf die Seite gelegt, so macht es, namentlich mit der hintern Körperhälfte, anstrengende Versuche sich aufzurichten, der vordere Körpertheil kann keine activen Bewegungen ausführen. In den Gesichtsmuskeln treten von Zeit zu Zeit leichte fibrilläre Zuckungen auf. 3 Stunden n. d. Inject.: Das Thier

ist vollständig gelähmt. Puls nicht fühlbar; Resp. 76 M., dyspnoetisch; die fibrillären Zuckungen im Gesichte sind nun häufiger als vorher. $3^1/_2$ St. nach d. Inject., als das Thier bereits längere Zeit vollständig gelähmt darniederlag, wurde es zum Zwecke der Untersuchung des Blutes auf Carbolsäure getödtet. Das mit Schwefelsäure angesäuerte Blut gab bei directer Destillation eine deutliche Carbolsäurereaction.

3. Versuch. Mittelstarkes Kan. 0,3 Grm. schwefels. Diazob. subcutan.

Puls: 272; Resp. 164 M.

nach einer $^1/_2$ St. - 328, sehr schwach; Resp. 136 M., etwas ausgiebiger als vor der Injection; nach einer weitern $^1/_2$ St. sind die hinteren Extremitäten schwach gelähmt. 2 St. n. d. Inject. sind die hintern und vordern Extremitäten vollständig gelähmt; auf starken Druck erfolgt keine Reaction. Das Thier ist stark deprimirt, sitzt mit stark gesenktem Kopfe. Wird es auf die Seite gelegt, so gelingt es ihm nicht sich aufzurichten.

$2^1/_2$ St. n. d. Inject.: Puls nicht fühlbar, Resp. 60 M., mässig tief. Die Lähmungserscheinungen sind nun vollständig im ganzen Körper ausgesprochen; auch auf sehr intensive Reize erfolgt keine Reaction. Zu dieser Zeit stellten sich einige klonische Zuckungen in den Extremitäten ein, die aber sich nicht mehr wiederholten. $3^1/_2$ St. n. d. Inject. stirbt das Thier unter seltner werdenden Respirationen, ohne Convulsionen.

Nach $1^1/_2$ St. wurde der Thorax eröffnet: rechter Vorhof pulsirt 8 mal in der M. Gasblasen nicht vorgefunden. In den Lungen nur vereinzelte hyperämische Flecken vorgefunden.

Versuche an Hunden mit subcutaner Injection.

1. Versuch. Alter mittelgrosser Hund. Subcutane Injection von 0,9 schwefels. Diazob. Puls 88 M., unregel

mässig. Bald nach der Injection zeigt er Erscheinungen, welche auf intensive Schmerzen hinzuweisen scheinen: grosse Unruhe, Aufgeregtheit, öfteres Reiben mit den Pfoten an der Injectionsstelle. Nach einer $/_4$ St. Erbrechen von zähem Schleim, das sich in kurzen Intervallen einige Mal nach einander wiederholt; nach einer weitern $^1/_4$ St. ist das Thier stark deprimirt; die Resp. stark tönend. $1^1/_2$ St. nach der Injection: P. 180 M., regelmässig Resp. tief und tönend; liegt auf der Seite, ist stark apathisch und macht den Eindruck eines stark narcotisirten; aus dem Munde fliesst reichlicher Speichel.

$3^1/_2$ St. n. d Inject: reichliches Erbrechen von zähem, schneeweissem Schleim.

$4^1/_2$ - - - - P. 196 M., viel schwächer als im Anfange; Resp. 72 M.

von derselben Beschaffenheit wie vorher; das Thier sieht stark abgeschlagen und benommen aus. $6^1/_2$ St. nach der Injection: P. 186 M., Resp. 96 M., mässig tief und nicht tönend. Am folgenden Tage war das Thier noch immer stark benommen; P. 148 M., Resp. 64 M. Erst am 3ten Tage wurde das Thier munter und erholte sich völlig von den Vergiftungserscheinungen. Der Urin der ersten beiden Tage war von olivengrüner Farbe, von schwach alkalischer Reaction und eiweisshaltig. Zucker und Carbolsäure konnten nicht nachgewiesen werden.

2. Versuch. Junger mittelgrosser Hund. Subcut. Injection von 1,0 grm. schwefels. Diazob. Puls 108 M., etwas unregelmässig. Die Resp konnte der grossen Unruhe wegen nicht gezählt werden. Bald nach der Injection lebhaftes Erbrechen, das sich einige Male wiederholte. Das Thier ist stark deprimirt, liegt meistens auf der Seite mit stark ausgestreckten Pfoten; beim Aufrichten verbleibt es kürzere Zeit in stehender Stellung ganz ruhig, mit stark gesenktem Kopfe und macht den Eindruck eines Betäubten; alsdann nimmt es wieder die frühere liegende Stellung ein. $^1/_2$ St. n. d. Inject.: P. 208 M., von normaler Energie;

Resp. 56 M., nicht dyspnoetisch. 1¼ St. n. d. Vergiftung: P. 228 M., bedeutend schwächer als vorher. Resp. 48 M., mässig dyspnoetisch. Die Extremitäten sind schwach gelähmt. 2 St. n. d. Inject. wurde der Hund todt vorgefunden. Die letzten Erscheinungen wurden leider nicht beobachtet. Das noch nicht geronnene Blut wurde auf Carbolsäure untersucht, bei directer Destillation liess sich Carbolsäure deutlich nachweisen.

3. Versuch. Mittelgrosser Hund. 2,0 subcut. injicirt. P. 94 M. sehr unregelmässig; Resp. 19 M. Bald n. d. Inject. lebhaftes Erbrechen. Das Thier ist stark deprimirt und apathisch und nach einer ½ St. war es vollständig gelähmt; aus dem Munde floss reichlicher Speichel. Puls nur sehr schwach zu fühlen. Das nun dem Thiere entzogene und mit Schwefelsäure behandelte Blut gab bei directer Destillation eine intensive Carbolsäurereaction.

Wir sehen in ersten beiden Versuchen, dass das Sensorium der Thiere benommen ist; sie führen ungerne Bewegungen aus, liegen in betäubtem Zustande auf der Seite. Die Respiration ist bald tief und tönend, bald ganz ruhig und wenig afficirt. Die Herzaction ist um 92—100 Schläge in d. M. vermehrt; später sinkt die Frequenz des Pulses und seine Energie nimmt beträchtlich ab. Im 1. Exp. wird das Sensorium des Thieres erst am 3. Tage vollständig frei, während im 2., unter zunehmendem Sopor, der Tod schon 2 Stunden nach der Vergiftung eintritt. 1¼ St. n. d. Vergift. lässt sich im Exp. 2 eine wenn auch schwache, aber deutliche Lähmung der Extremitäten constatiren. Nach Application des Giftes äussern die Thiere lebhafte Schmerzempfindungen; es folgt auch reichliches Erbrechen, das sich mehrere Mal wiederholt. Im angesäuerten Blute der verstorbenen Thiere konnte Carbolsäure bei directer Destillation leicht nachgewiesen werden. Ausgesprochener sind die angeführten Vergiftungserscheinungen bei Injection von grössern Dosen; so sehen wir (Exp. 3) dass nach subcut. Injection mit 2,0 schwefels. Diazob. das Thier bereits nach einer ½ St. vollständig gelähmt und comatös ist.

Vergiftungserscheinungen per os an Kaninchen.

1. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 0,5 Gramm schwefelsaures Diazobenzol. Vor der Vergiftung: Puls 224 M., regelmässig und kräftig. Respiration 100 M., oberflächlich. Nach 2 St. P. 238 M. von derselben Beschaffenheit wie zuvor. Resp. 183, tiefer und ausgiebiger als während der Vergiftung; sonst ist am Thiere nichts Abnormes wahrzunehmen. Nach 4 St. P. 280 M. von normaler Spannung. Im Laufe der ersten 24 St. war mit Ausnahme der gesteigerten Pulsfrequenz am Thiere nichts Abnormes zu constatiren.

2. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen 0,7 Gramm per os. Das Thier bietet mit Ausnahme vorübergehend erhöhter Pulsfrequenz im Laufe des Tages keine wesentlicheren Erscheinungen dar. Im Urin der ersten 21 St. wurde Eiweiss und Zucker nachgewiesen. Der mit Acid. tart. angesäuerte Urin gab bei directer Destillation eine lebhafte Phenolreaction.

3. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 1,0 Gramm schwefels. Diazob. per os beigebracht. P. 252 M., Resp. 120 M. Nach $\frac{1}{4}$ St. P. 272 M., Resp. 104 M. etwas tiefer als vor der Vergiftung. Nach $1\frac{1}{2}$ St. P. 272; Resp. 84 M., regelmässig und nicht dyspnoëtisch. Sonst nichts Abnormes. 6 St. nach der Vergiftung P. 208 M., Resp. 88 M. Der um diese Zeit aufgefangene Urin enthielt reichlich Eiweiss und Zucker. Im Aetherextracte desselben liess sich eine deutliche Carbolsäurereaction nachweisen. Am folgenden Tage war das Verhalten des Thiers ein normales. Der Urin war eiweisshaltig; Zucker und Carbolsäure konnte nicht nachgewiesen werden.

4. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 1,0 Gramm schwefels. Diazob. per os. Im Laufe des ersten Tages eine erhöhte Pulsfrequenz um 20—25 Schläge in einer Minute. Resp. ist nicht wesentlich alterirt. Am folgenden

Tage ist das Verhalten des Thieres normal. Im Urine der ersten 22 St. reichlich Eiweiss und Zucker vorgefunden. Auch Carbolsäure wurde bei directer Destillation des zuerst angesäuerten Urins nachgewiesen.

5. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 1,0 Gramm per os. Eine $\frac{1}{4}$ St. nach der Vergiftung erhöhte Pulsfrequenz um 16 Schläge in der Minute; die Resp., die vor der Vergiftung oberflächlich war und 140 betrug, ist nun etwas tiefer und beträgt 100 M. $1\frac{1}{4}$ St nach der Vergiftung: die Pulsfrequenz um 64 Schläge in der Minute vermehrt. Resp. 132 M. von normaler Beschaffenheit. $4\frac{1}{2}$ St. nach der Vergiftung Puls und Resp. wie eben angegeben. Der Urin der ersten 24 St. reagirte alcalisch und enthielt eine geringe Menge Eiweiss. Carbolsäure nachgewiesen, Zucker konnte in diesem Urin nicht nachgewiesen werden. Bis zur 32 St. nach der Vergiftung war an diesem Thiere eine gegen das Ende dieser Zeit allmälig abnehmende und bis zur Norm zurückkehrende Pulsfrequenz zu constatiren.

6. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 1,5 Gramm per os. P. 252 M., Resp. 108. Nach einer $\frac{1}{4}$ St. Puls 328 M. etwas schwächer als vorher; Resp. 116 M., von normaler Beschaffenheit. Eine $\frac{1}{2}$ St. nach der Vergiftung Puls sehr schwach, frequent und nicht zählbar. Resp. 120 M, nicht dyspnoëtisch. Nach einer weitern $\frac{1}{4}$ Stunde wurden vereinzelte, schwache zitternde Zuckungen bald in den vordern, bald in den hintern Extremitäten wahrgenommen. Die letzteren werden bei vorsichtigem Ausstrecken nicht sofort zurückgezogen, das Thier macht aber danach einen lebhaften Satz. 1 St nach der Vergiftung Puls nicht zu fühlen; Resp. 92 M., nicht dyspnoëtisch. Das Thier bewegt sich mit grosser Mühe; die vordern Extremitäten sind deutlich paretisch, die hinteren werden schwach angezogen. Das Thier sitzt mit stark gesenktem Kopfe. Die Muskelspannung ist verringert. Die rechte hintere Extremität ist viel stärker gelähmt als die linke

Wird das Thier auf die Seite gelegt, so bleibt es liegen, ohne Versuche zu machen sich aufzurichten. — 1¼ Std. nach der Vergiftung: Die klonischen Zuckungen in den Extremitäten werden immer stärker und häufiger; auch im Gesichte sind sie nun wahrzunehmen. Resp. 15 M., unregelmässig, schwach und nicht dyspnoetisch; sie nehmen allmälig an Frequenz ab. In der Magengegend ist ein prall gespannter Tumor wahrzunehmen. Nach einer weitern ¾ St. sind die klonischen Zuckungen fast continuirlich. Unter einigen krampfhaften Zuckungen und 3—4 stark dyspnoetischen Respirationen stirbt das Thier 2¾ Std. nach der Vergiftung. Section: Der Magen stark durch Gas ausgedehnt. In der Schleimhaut desselben nichts Abnormes. Gasentwickelung in den Gefässen nicht vorgefunden. Auch in den übrigen Organen nichts Abnormes.

7. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 1,5 schwefels. Diazob. p. os. P. 264 M.; Resp. 148 M. Nach einer ¼ St P. 344 von schwacher Energie; Resp. 136 M., nicht verändert. — 1½ Std. nach der Vergiftung: Die Herzaction nicht mehr zu fühlen. Die Extremitäten sind deutlich gelähmt. Resp. wird immer seltener, ohne dyspnoetisch zu werden: 11 in der Minute; klonische Zuckungen sind bald in den vordern, bald in den hintern Extremitäten wahrzunehmen. 2 Std. nach der Vergiftung stirbt das Thier bei vollständig ausgesprochener Lähmung unter 3—4 dyspnoetischen Resp., ohne Convulsionen. Section: Der Magen mässig durch Gas ausgedehnt. Gasentwickelung im Blute nicht vorgefunden. In den übrigen Organen keine wesentlichen Veränderungen.

Die angeführten Versuche lehren, dass bei innerer Vergiftung mit 0,5—1,0 schwefels. Diazob. die Vergiftungserscheinungen sehr gering sind und die Thiere meistens am Leben bleiben. In der Regel ist sogleich nach der Application des Giftes eine Vermehrung der Pulsfrequenz zu constatiren, die allmälig ansteigt und nach 2—4 Std. ihr Maximum erreicht. Der Puls ist dann um 25 bis

64 Schläge in einer Minute vermehrt. Hierauf bleibt er einige Zeit auf dieser Höhe, um dann allmälig abzunehmen; erst nach ca. 24 St. oder noch später kehrt er zu seiner früheren Höhe zurück. Die Respiration ist nach der Vergiftung nicht wesentlich afficirt, manchmal war ihre Frequenz vorübergehend vermehrt. Der Urin dieser Thiere war stets mehr oder weniger eiweisshaltig. Zu wiederholten Malen konnten Fibrincylinder im Sediment nachgewiesen werden; ausserdem fanden sich darin Epithelien der Harnkanälchen. Blutige Beimengungen des Urins wurden nie beobachtet.

In mehreren Fällen wurde im Urin der ersten 24 St. Zucker in nicht unbedeutender Quantität durch die Trommersche und die übrigen Proben, namentlich die Gährungsprobe unzweifelhaft nachgewiesen. Am 2. Tage nach der Vergiftung war der Zucker bereits verschwunden, während der Eiweissgehalt, allmälig abnehmend sich einige Tage länger erhielt.

Worauf die beschriebenen Veränderungen des Urins beruhen, bleibt dahin gestellt; vielleicht ist die sich abspaltende Carbolsäure ihre Ursache, — vielleicht aber — und diese Möglichkeit möchte ich besonders hervorheben — ist namentlich der Eiweissgehalt zurückzuführen auf die Wirkung der Schwefelsäure, welche bei der Zersetzung des Diazobenzolsulphats in Freiheit tritt.

In den nächsten Tagen nach der Vergiftung zeigten die Thiere gewöhnlich eine sehr verringerte Fresslust und magerten beträchtlich ab; einige Mal erfolgte in diesem Zustande der Tod, in den übrigen Fällen trat allmälige Erholung ein.

Ganz anders gestalten sich die Vergiftungserscheinungen bei grösseren Dosen; so sehen wir, dass nach innerlicher Application von 1,5 der Puls bereits ¼ St n. d. Vergift. um 76 Schläge gestiegen und dessen Energie sehr geschwächt ist. Nach einer weitern ½ St ist der P. nicht mehr fühlbar. Es stellen sich klonisch-tonische Zuckungen

ein, die allmäli häufiger werden; die hintern Extremitäten werden zuerst paretisch; allmälig bildet sich die Lähmung des ganzen Körpers stärker aus. Die Magengegend ist stark aufgetrieben; die Resp. wird seltener, ohne dyspnoetisch zu werden und ca 2 St. n. d. Verg. gehen die Thiere in den meisten Fällen bei fast vollständig ausgesprochener Lähmung, unter einigen dyspnoetischen Resp. zu Grunde, die nur ausnahmsweise von einigen krampfhaften Zuckungen begleitet werden. Die Section ergiebt den Magen stark durch Gas aufgetrieben. Gasentwickelung im Blute wurde bei innerer Vergiftung nie beobachtet. An den übrigen Organen keine wesentlichen Veränderungen. — Wir finden also bei grossen Dosen, innerlich gegeben, zunächst Lähmungserscheinungen, welche den nach subcutaner Injection auftretenden analog sind. Dieselben sind, aber begleitet von anhaltenden klonischen Zuckungen, welche den für Carbolsäurevergiftung charakteristischen Krämpfen nicht unähnlich sind.

Es ist daher sehr wohl möglich, dass diese Zuckungen, — die wir ausser in den mitgetheilten beiden Versuchen noch zu wiederholten Malen, wenn auch nicht regelmässig beobachteten, als Wirkung abgespaltener Carbolsäure aufzufassen sind, und zwar darf angenommen werden, dass letztere schon vom Magen aus in grösseren Mengen ins Blut tritt; dafür spricht besonders die beträchtliche Ausdehnung des Magens durch Gas, — welche manchmal so enorm war, dass das Organ als prall gespannte Geschwulst das Abdomen unförmlich vorwölbte. Es findet also im Magen bereits eine erhebliche Zersetzung des Diazobenzols mit beträchtlicher Gasentwickelung statt, während gleichzeitig eine grössere Quantität Carbolsäure auf einmal frei wird und durch Resorption zur Wirkung gelangt.

Die colossale Ausdehnung des Magens hat vielleicht den Tod der Thiere beschleunigt, da sie beträchtliche Respirations- und Circulationsstörungen veranlassen konnte;

leider haben wir es versäumt, diese Vermuthung durch frühzeitige Punction des Magens zu prüfen.

Vergiftungserscheinungen per os an Hunden.

1. Versuch. Einem jungen mittelgrossen Hunde wurde per os 0,6 Grm. schwefels. Diazobenzol eingeführt. Mit Ausnahme einer erhöhten Pulsfrequenz ist in der ersten Zeit nach der Application des Giftes am Thiere nichts Abnormes wahrzunehmen. Der angesäuerte Urin der ersten 14 St. gab bei directer Destillation eine intensive Carbolsäurereaction.

2. Versuch. Mittelgrosser junger Hund. 2,0 Grm. per os. Eine $\frac{1}{4}$ St. darauf stellte sich ziemlich heftiges und häufiges Erbrechen gelbgefärbter Flüssigkeit ein, wodurch wahrscheinlich das eingeführte Diazobenzol grösstentheils wieder entleert wurde. In der That zeigte darauf das Verhalten des Thieres nichts Abnormes, es war munter und heiter. Nach 5 St. wurde demselben Hunde die oben angegebene Dosis wieder per os eingeführt. Vor der Einführung: P. 145 M.; Resp. 40 M. Nach ca. $\frac{1}{4}$ St. stellte sich Erbrechen ein, das diesmal aber nicht so häufig und reichlich war. $\frac{1}{2}$ St. n. der Vergift.: P. 160 M., Resp. 45, stark dyspnoetisch. Im Ganzen sehr abgeschlagen, tief deprimirt.

1 St. nach der Vergiftung liegt das Thier gelähmt auf der Seite, ist vollständig comatös. Auf Druck keine Reaction. Von Zeit zu Zeit heftiges Schreien, verbunden mit lebhafter Bewegung der Extremitäten. $1\frac{1}{2}$ St. nach der Vergiftung P. 174 M. von schwacher Energie, Resp. 32, tief, keine sensible Reaction. Conjunctiva schwach empfindlich. 2 St. nach der Vergiftung im Allgemeinen derselbe Zustand wie zuvor, nur sind die Bewegungen der Extremitäten heftiger und häufiger, das Schreien dabei hat aber ganz aufgehört. $2\frac{1}{2}$ St. nach der Vergiftung ist der Hund bereits todt. Vor dem Munde ca 25 CC. einer

gelblichen, zähen und nicht schäumigen Flüssigkeit. Die am folgenden Tage vorgenommene Section hat ergeben: Die rechte Lunge stark emphysematös, namentlich an den Rändern; die linke im unteren Lappen blutroth gefärbt, stark ödematös. In den Nieren ist die Marksubstanz sehr dunkel und blutreich. Das Herz enthält nicht geronnenes Blut; dasselbe hat eine schmutzige, theerartige Beschaffenheit; sonst ergiebt die Section nichts Abnormes.

3. Versuch. Mittelgrosser junger Hund. 2,0 Grm. schwefels. Diazob. per os. Nach ca. $\frac{1}{4}$ St. häufiges und reichliches Erbrechen. In den ersten Stunden nach der Vergiftung ist das Thier sehr unruhig, hierauf stark deprimirt. P. 180 M. (vor der Vergiftung); nach 1 St. Puls 114—122 M., unregelmässig aber kräftig. Resp. ist tief und tönend; das Erbrechen wiederholt sich noch einige Mal. 8 St. nach der Vergiftung ist das Verhalten des Thieres mit Ausnahme einer geringen Abgeschlagenheit ein normales.

Wirkung des schwefelsauren Diazobenzols auf das Herz.

Seitens des Herzens sind es besonders 2 Punkte, die uns interessiren:

1. die Pulsbeschleunigung und
2. die Dauer der Erregbarkeit nach dem Tode.

Bereits im vorigen Kapitel über die Vergiftungserscheinungen des Diazobenzols wurde erwähnt, dass bald nach der Application des Giftes, sowohl subcutan als innerlich, mit grösseren oder mit kleinern Dosen, bei Kaninchen als bei Hunden constant eine ansteigend sich vermehrende Pulsfrequenz wahrgenommen wurde, die nur in den Fällen sehr langsam verlaufender Vergiftung (bei Application per os) einer gegen das Ende fortschreitenden Abnahme der Frequenz der Herzcontractionen Platz machte.

Auf eine genauere Analyse der Kreislaufserscheinungen musste ich leider, weil dieselbe grosse Schwierigkeiten bietet und meine Zeit eine beschränkte war, verzichten und behalte mir vor, bei einer andern Gelegenheit darauf zurückzukommen, namentlich habe ich von den unentbehrlichen Bestimmungen des Blutdrucks zur Zeit Abstand genommen und mich auf eine Wiederholung der von Prof. Jaffe schon begonnenen Experimente, über das Verhalten der Vagi bei mit Diazobenzol vergifteten Thieren, beschränkt.

Versuche an Kaninchen und Hunden mit Durchschneidung der Vagi.

1. Versuch. Mittelstarkes Kaninchen Durchschneidung beider Vagi: Puls 248 M., Resp. tief und stark verlangsamt. Subcutane Injection von 0,5 schwef. Diazob.

Nach 3 Minuten P. 212 in einer M.
- 6 - - 184 - - -
- 10 - - 128 - - -

Tod eine $^1/_4$ St. n. d. Vergiftung, unter den Erscheinungen der Asphyxie. Die Erregbarkeit der Vagi dauert über eine $^1/_2$ St. p. m ; nur musste man schon einige Min. nach der Vergiftung, um Stillstand des Herzens hervorzurufen, stärkere Ströme anwenden als unmittelbar vor der Vergiftung.

2. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

Puls 252 i. d. M.
0,3 schwefels. Diazob. subcutan. - 280 - - -

Nach 1 Stunde: Herzaction nicht zu fühlen; die Extremitäten sind gelähmt.

Durchschneidung beider Vagi: Puls 140 in d. M.
Nach einer $^1/_4$ St. - 72 - - -

Reizung der periphaerischen Vagusenden durch mittelstarke Ströme erzeugen kurz andauernden Herzstillstand.

20 M. nach Durchschneiden der Vagi: Stillstand der Respiration. Starke Ströme erzeugen Herzstillstand. Die Erregbarkeit der Vagi dauert c. 20 M. post mortem.

3. Versuch. Grosses Kaninchen.

Puls 208 i. d. M.

0,3 Grm. subcutan. Nach 1 Stunde - 296 - - -

Nach $3^1/_4$ St.: Herzaction nicht fühlbar.

Puls (mittelst einer Nadel) 180 - - -

Durchschneidung beider Vagi: Puls 156 - - -

Reizung der Vagi durch mittelstarke Ströme erzeugt Verlangsamung des Pulses; recht starke Ströme bewirken kurz andauernden Herzstillstand. Eine $^1/_4$ St. nach Durchschnitt der Vagi P. 76 M. Nach einer weiteren $^1/_4$ St. Stillstand der Respiration unter einigen krampfhaften Zuckungen.

4. Versuch. Grosses Kaninchen.

Puls 248 in der M.;

Durchschneidung beider Vagi - 280 - - -

schwache Ströme erzeugen sofortigen Herzstillstand. Subcutane Injection von 0,3 schwefels. Diazobenzols. Nach 10 Minuten: . . . . - 272 - - -

Die vorhin angewandten Ströme und sogar etwas stärkere bewirken nur Verlangsamung des Pulses, keinen Herzstillstand. Nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ St. stirbt das Thier unter Convulsionen. Die Vorhöfe pulsiren lebhaft; die Ventrikel dagegen stehen still. Reizung der Vagi durch schwache Ströme ruft jedesmal eine Ventrikelcontraction hervor. Die Vorhöfe werden nicht beeinflusst. Auf starke Ströme: Stillstand der Vorhöfe; auch die Ventrikel stehen still. Die Erregbarkeit der Vagi dauert bis ca. 25 M. p. m.

5. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

Puls 232 in der M.;

Durchschneidung beider Vagi - 252 - - -

Reizung der peripherischen Vagusenden durch schwache Ströme be-

Puls in der M.

wirkt sofortigen Herzsillstand. Injection von 0,18 in die V. femoralis - 224 - - -
nach 10 Minuten . . . . . - 208 - - -

Reizung der peripherischen Vagusenden durch die zuerst angewandten Ströme übt keinen Einfluss aus; bedeutend verstärkte Ströme erzeugen nur schwache Verlangsamung des Pulses. Reizung der centralen Vagusenden durch schwache Ströme ruft dauernden Inspirationsstillstand hervor. Auf Reizung des Sympathicus treten die gewöhnlichen Erscheinungen ein: Verengerung der Gefässe der betreffenden Seite und Erweiterung der Pupillen. $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Vergiftung Puls 168 in der M. Reizung der peripheerischen Vagusenden durch die stärksten Ströme bewirkt nur Verlangsamung des Pulses. Nach weiteren 5 M. Puls 76 in der M. Respiration steht still. Reizung der peripherischen Vagusenden durch die stärksten Ströme bewirkt keinen Herzstillstand, auch keine mit Sicherheit zu constatirende Pulsverlangsamung: dagegen wird die Peristaltik der Därme sofort auf schwache Ströme lebhaft angeregt. Eine $\frac{1}{2}$ St. p. m. als bereits Todtenstarre sich eingestellt hatte, reagirte der Sympathicus noch lebhaft.

6. Versuch. Starkes Kaninchen.

Puls 236 in der M.;
Durchschneidung der Vagi - 256 - - -
Reizung durch schwache Ströme ruft sofortigen Herzstillstand hervor. Subcutan 0,4 Grm. Nach 5 Minuten - 228 - - -

Nach $^1/_4$ St. bewirken die früheren Ströme nur schwache Verlangsamung des Pulses. 20 M. nach der ersten Injection noch 0,2 subcutan.

Nach 10 M. Puls nicht zu fühlen. Die stärksten Ströme haben auf die peripher. Vagusenden keinen Einfluss; die centralen Enden dagegen reagiren auf schwache Ströme sehr lebhaft. Das Thier wird nun getödtet.

7. Versuch. Grosses Kaninchen.

Puls 240 in der Minute.

Durchschneidung der Vagi - 272 - - -

Reizung der Vagi durch schwache Ströme bewirkt sofortigen Herzstillstand. Injection von 0,55 subcut.: Puls 264 in d. M. 10 M. n. d. Vergiftung üben die stärksten Ströme keinen Einfluss auf die periph. Vagusenden aus. Reizung der centralen Enden ruft sofortigen Inspirationsstillstand hervor. Tod 20 M. n. d. Vergiftung unter epileptiformen Krämpfen.

8. Versuch. Alter mittelgrosser Hund. 2,0 schwefels. Diazob. subcutan. Nach $^1/_2$ St. ist das Thier vollständig gelähmt.

Herzaction schwach: 224 in der M. Durchschneidung beider Vagi: Puls 216 in der M.

Reizung der peripher. Vagusenden bei 40 Mm. Stromstärke erzeugt Verlangsamung des Pulses von 50 auf 22 in einer $^1/_4$ M. Bei einer Stromstärke von 20 Mm. ist der Puls äusserst verlangsamt, fast als kurz andauernder Stillstand zu betrachten.

Wir sehen also aus diesen Versuchen, dass die Durchschneidung der Vagi nach der Application des Giftes die bereits vermehrte Pulsfrequenz herabsetzt (Versuch 2, 3) und andererseits, dass die Application des Giftes nach der Durchschneidung der Vagi, die Pulsfrequenz nicht steigert, vielmehr allmälig herabsetzt. (Vers. 1, 4, 5).

Diese Thatsache spricht offenbar dafür, dass die Pulsbeschleunigung nicht zurückgeführt werden kann auf die etwaige Annahme, dass das Gift die motorischen Apparate des Herzens selbst oder dessen Beschleunigungsfasern reizt. Wir müssen vielmehr die Ursache der Pulsbeschleunigung in einer herabgesetzten Erregbarkeit, oder in einer Lähmung der Hemmungsorgane des Herzens suchen. In den meisten Experimenten fanden wir, kürzere oder längere Zeit nach der Vergiftung, die Reaction der Hemmungsfasern des Vagus gegen den inducirten Strom deutlich ge-

schwächt, einige Mal völlig erloschen, — während gleichzeitig der Einfluss des Vagus auf die peristaltischen Bewegungen der Därme und auf die Respiration intact geblieben war.

In einzelnen Versuchen war, wie auch in früheren Experimenten Jaffes, trotz bestehender Pulsbeschleunigung keine Verminderung der electrischen Erregbarkeit der Hemmungsnerven zu constatiren; für diese Fälle durfte vielleicht die Annahme einer Lähmung des Hemmungscentrums in der medulla oblongata am meisten berechtigt erscheinen.

Eine andere Erscheinung, die uns Seitens des Herzens auffiel, war die noch längere Zeit nach dem Tode andauernde Erregbarkeit des rechten Vorhofs. So erwähnt bereits Prof. Jaffe in seiner Arbeit über das salpetersaure Diazobenzol einen Fall, wo die Vorhöfe 12 St. p. m. noch 3 – 4 Mal in einer Minute sich contrahirend vorgefunden wurden.

Bei den Versuchen mit schwefels. Diazobenzol war es fast ein constantes Phänomen, dass bei schnell eingetretenem Tode mit Gasentwickelung der rechte Vorhof allmälig an Frequenz abnehmend 7—9 St. u. darüber p. m. pulsirt.

Zum Beweis folgende Experimente:

1. Versuch: Mittelstarkes Kaninchen. 0,6 Subcutan. Tod: nach 5 Minuten unter Dyspnoe und Convulsionen. Section: Zahlreiche grössere und kleinere Bläschen im venösem Systeme. Herz contrahirt sich lebhaft. Nach einer Stunde ist die Erregbarkeit der Ventrikel und des linken Vorhofs erloschen. Der rechte Vorhof pulsirt weiter und zwar: $1^1/_2$ St. p. m. 32 Mal in einer Minute; 3 St. — 22, 5 St. — 16; $6^1/_2$ St. — 8; $7^1/_2$ St. 2 bis 3 Mal in der M.; $8^1/_2$ St. keine spontanen Contractionen. Auf mechanische Reize erfolgen jedoch vereinzelte Contractionen, die alsbald erlöschen.

2. Versuch Starkes Kaninchen. Injection von 0,25 in die v. jugularis. Tod: nach 3 M. unter Dyspnoe

und allgemeinen Convulsionen. Section: Herz pulsirt lebhaft; reichliche Gasbläschen. ¼ St. p. m. ist die Erregbarkeit des linken Herzens erloschen; nach weitern 20 M. erlischt auch die Erregbarkeit des rechten Ventrikels; der rechte Vorhof setzt seine Pulsationen bis etwas über 10 Stunden p. m. fort; alsdann ist auch dessen Erregbarkeit erloschen.

Bei fast all den Versuchen dagegen, in denen der Vergiftungsverlauf ein protrahirter war, der Tod erst nach längerer Zeit und ohne Gasentwicklung erfolgte, pulsirte der rechte Vorhof nie länger als 1½ — 2 St. post mortem.

Die Thatsache, dass das Phänomen der andauernden Erregbarkeit des Herzens in den meisten Fällen von schnell eintretendem Tode mit Gasentwicklung vorgefunden wurde, musste zur Annahme führen, das diese Erscheinung durch ein Zersetzungsproduct des Diazobenzols — vielleicht durch die abgespaltene Carbolsäure — hervorgerufen wurde, Es lag daher nahe, Versuche mit reiner Carbolsäure anzustellen und zu beobachten wie sich das Herz unter ihrer alleinigen Einwirkung verhalten würde. Zu diesem Zwecke stellte ich folgende Versuche an.

Experimente mit Carbolsäure im Winter.

1. Versuch. Mittelstarkes Kaninchen 0,4 Grm. Carbols. subcutan. Nach ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen wird es durch Nackenstich getödtet. Section: Das Herz pulsirt lebhaft. ca 20 M. hierauf stehen die Ventrikel und der linke Vorhof still; der rechte Vorhof setzt seine Contractionen fort bis über 12 St. p. m. und zwar: 1 St. p. m. — 35 Mal i. d. M.; 3 St. — 12 M.; 6 St. — 7 M.; 11 St. — 3 M.; 12 St. p. m. erfolgt alle ½ — 1½ Minuten eine, aber kräftige Contraction; 13 St. p. m. keine spontanen Pulsationen; auch auf Reize nicht erregbar. Der

Vorhof nahm allmälig eine sehr ausgesprochene hellrothe Farbe an.

2. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen Subcut. 0,5 Carbols.; bei ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen wird es getödtet. Der rechte Vorhof pulsirt ca. 11 St. p. m.; $\frac{1}{2}$ St. p. m. 148 Mal in einer M.; 2 St. — 23 M.; 4 St. — 8 M.; 7 St – 3 M.; 10 St. — 1 — 2 Mal in d. M. 11 St. p. m. keine spontanen Contractionen, auch auf Reize nicht erregbar.

3. Versuch. Nach subcutaner Injection von 0,2 Carbols. pulsirt der rechte Vorhof nur c. 5 St. p. m.

4. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. 2 Pravaz'sche Spritzen verdünnter Carbols. 1 : 80 in die v. jugularis (c. 0,025 Grm). 10 M. hierauf wird das Thier getödtet Section: Das Herz pulsirt sehr lebhaft; doch alsbald stellen die Ventrikel und der linke Vorhof ihre Pulsationen ein; der rechte Vorhof pulsirt lebhaft weiter. Nun wird das Herz nach sorgfältiger Unterbindung der zu- und abführenden Gefässe, ausgeschnitten, wobei die Contractionen des rechten Vorhofs bedeutend seltener werden und in einen Raum von mässig erwärmter Temperatur gesetzt. Ca. 20 M. hierauf wurden die Pulsationen häufiger und ausgiebiger. Der Vorhof setzte seine Pulsationen weiter fort und 10 St. nach dem Ausschneiden des Herzens contrahirte er sich 21 Mal in einer M., wenn auch nun die Pulsationen etwas schwächer waren als vorhin. Der späten Nachtzeit wegen konnte die Beobachtung nicht fortgesetzt werden. Am folgenden Tage war jede Erregbarkeit erloschen.

Experimente mit Carbols. im Sommer.

5. Versuch. Mittelgrosses Kan Injection von einer Pravaz'schen Spritze verdünnter Carbols. 1: 20 in die v. jugularis (0,05 Grm.). Das Thier verfällt in heftige klonische Zuckungen und wird durch Nackenstich getödtet. Ca. $\frac{1}{2}$ St. p. m. stehen die Ventrikel still. Der rechte Vorhof pulsirt spontan ca. 20 St. p. m. und zwar: 1 St.

p. m. 40 Mal in d. M.; 2½ St. — 21 M.; 4½ St. — 19 M.; 7 St. — 16 M.; 9½ St. — 13 M.: 15 St. — 8 M.; 19 St. — 2 bis 3 M. 20½ St. — keine spont. Contractionen. Auf Reize keine Reaction.

6. Versuch. Mittelgrosses Kan. Eine ½ Pravaz'sche Spritze verdünnter Carbols. 1 : 20 in die v. jugularis injicirt (0,025 Grm.). Das Thier wird getödtet. Die Erregbarkeit der Ventrikel erlischt c. ½ St. nach d. Tode. Der rechte Vorhof pulsirt weiter: 2½ St. p. m. 32 M.; 5 St. — 24 M.; 8 St. — 19 M.; 11 St. — 12 M.; 14 St. — 9 M.; 18½ St. — 3 M.; 20½ St. — keine spontanen Contractionen; auf Reize aber erfolgen vereinzelte Pulsationen.

7. Versuch. Mittelstarkes Kan. Injection von einer Pravaz'schen Spritze verdünnter Carbols 1 : 20 in die v. jugularis (0,05 Grm.). Nach 14 St. pulsirte der rechte Vorhof 1 — 2 Mal in einer M. 18½ St. — keine Erregbarkeit.

8. Versuch. Mittelstarkes Kan. Subcut. 3 Spritzen verdünnter Carbols. 1 : 80 (ca. 0,037 Grm.). Bei ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen wurde das Thier getödtet. Vorhof pulsirt: 2 St. p. m. 60 Mal in d. M.; 3 St. — 53 M.; 4 St. — 36 M.; 5 St. — 24 M.; 6½ St. — 13 M.; 8 St. — 9 M.; 10 St. — 6 M.; der späten Nachtzeit wurde die Beobachtung nicht fortgesetzt.

Wir sehen also, dass die Carbolsäure in noch weit höherem Grade als das schwefels. Diazobenzol die Erregbarkeit des rechten Vorhofs unterhält; mitunter sogar c. 21 St. p. m. (Versuch 6.). Auf die Erregbarkeit der übrigen Herztheile war ihr Einfluss so gut wie ohne Bedeutung: ½ — ¾ St. nach dem Stillstande der Respiration war bereits die Erregbarkeit der übrigen Herztheile erloschen. — Zugleich sehen wir (Exp. 4) wie unter dem Einfluss der Wärme die Pulsationen häufiger und ausgiebiger werden und wie die Erregbarkeit des Vorhofs unter ihrem Einflusse noch für längere Zeit erhalten bleibt.

Dafür spricht auch die Thatsache, dass bei den Experimenten mit Carbolsäure, welche in den heissen Sommer-

tagen angestellt wurden, der Vorhof beträchtlich längere Zeit pulsirt, (c. 21 St.) als bei den im Winter angestellten (nur 10 — 12 St.).

Ich hatte Gelegenheit genug bei meinen zahlreichen Versuchen mich von dem Einfluss der Wärme zu überzeugen (s. weiter bei den Experimenten mit Strychnin) und kann desshalb der Ansicht Cunze's*) nicht beistimmen, welcher bei seinen Versuchen über die Wirkung der arsenigen Säure die Sommerwärme eher als Hinderniss für die Erhaltung der Erregbarkeit des Herzens betrachtet.

Zur Controle der am Herzen beobachteten Wirkungen des Diazobenzols und der Carbolsäure hielten wir es für erforderlich, durch eine grössere Reihe von Versuchen festzustellen, wie lange das normale nicht vergiftete Herz seine Erregbarkeit nach dem Tode behält. — Cunze hat**) bei normalen Thieren auch nicht annähernd eine so lange Fortdauer der Herz-Contractionen post mortem gesehen, wie nach Vergiftung mit arseniger Säure und citirt analoge Beobachtungen (über denselben Gegenstand) von Haller, der nur 1 — 2 Mal bei Katzen eine Fortdauer von 7 Stunden constatirte, in den meisten Fällen die Erregbarkeit des Herzens weit früher erloschen sah.

Meine Versuche an Kaninchen, so weit sie im Winter angestellt waren, ergaben ein ähnliches Resultat. In zehn Fällen konnte nur 2 Mal eine 6—8 St. anhaltende Erregbarkeit p. m. wahrgenommen werden, während dieselbe in den übrigen Fällen 1—2½ St. p. m. völlig erloschen war.

Die Thiere waren von verschiedener Grösse, aber alle kräftig und gesund; sie wurden durch Nackenstich plötzlich getödtet, das Herz durch Eröffnung des Thorax blosgelegt, dabei im Zusammenhang mit dem übrigen Organismus gelassen, und nur durch ein über den Thorax gelegtes mit

---

*) Cunze. Ueber die Wirkung der arsenigen Säure. Henle und Pfeuffer's Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. XXVIII.

**) A. a. O.

Wasser getränktes Papierbäuschchen, welches ab und zu erneuert wurde, vor Verdunstung geschützt. — So blieben die Thiere in dem nur mangelhaft heizbaren Laboratoriumraume, dessen Temperatur am Tage etwa zwischen 12 u. 16° R. schwanken mochte, zur Beobachtung liegen.

Anders war das Verhältniss im Sommer.

Vier Experimente an normalen Kaninchen ausgeführt, die an heissen Juni- und Julitagen dem Sonnenlichte ausgesetzt waren und wo nur das Herz, wie im Winter, vor Verdunstung, durch ein im Wasser getränktes Papierbäuschchen geschützt wurde, ergaben eine weit längere Dauer der postmortalen Erregbarkeit des Herzens, als sie je zuvor beobachtet ist.

Betrachten wir die Versuche selbst.

Versuche an normalen Kan. im Sommer.

1. Versuch. Normales grosses Kaninchen wird durch Nackenstich getödtet. Erregbarkeit der Ventrikel nach ½ St. p. m. vollständig erloschen. Rechter Vorhof pulsirt: 1 St. p. m. 28 Mal i. d. M.; 2½ St. — 20 M.; 4½ St. — 18 M. 7 St. — 10 M.; 9½ St. — 2 M.; 13 St. p. m. keine spont. Contractionen; auch keine Erregbarkeit.

2. Versuch. Starkes Kaninchen durch Nackenstich getödtet. Rechter Vorhof pulsirt: 2 St. p. m. 39 M.; 3 St. — 36 M.; 4 St. — 26 M.; 5 St. — 19 M.; 6½ St. — 15 M.; 8 St. — 12 M.; 10 St. — 9 M.; der späten Nachtzeit wegen wurde die Beobachtung bis zur 14 St. nicht fortgesetzt 14. St. p. m. keine spont. Contractionen, auch auf Reize keine Reaction.

3. Versuch. Normales mittelstarkes Kaninchen. Durch Nackenstich getödtet. Rechter Vorhof pulsirt: 2 St. p. m. 32 M.; 5 St. — 8 M.; 6½ St. — keine spont. Contractionen; auch auf Reize nicht erregbar.

4. Versuch. Starkes Kan. Injection von einer Pravaz'schen Spritze destillirten Wassers. Hierauf getödtet. Nach c. 25 M. ist die Erregbarkeit der Ventrikel

erloschen. Rechter Vorhof pulsirt: ½ St. p. m. 130 Mal in einer Minute; 2 St. — 43 M.; 5 St. — 14 M.; 10 St. — keine spont. Contractionen. Auf Reize erregbar.

Leider wurde im Exp. 2 die Beobachtung nicht fortgesetzt und sicherlich hat das Herz noch wohl 2 — 3 St. weiter fortpulsirt. Im Ganzen also etwa 12 — 13 St. p. m.

Im Allgemeinen dürfen wir also annehmen, dass auch am normalen Herzen eine noch mehrere Stunden post mortem andauernde Erregbarkeit nicht zu den grossen Seltenheiten gezählt werden darf.

Allerdings erleiden durch diese Erfahrung die an den Herzen durch Diazob. gewonnenen Resultate in Bezug auf die Erhaltung der Erregbarkeit theilweise eine Abschwächung in ihrer Bedeutung; bei all' dem lässt sich jedoch sein bedeutender Einfluss auf die Erhaltung der Erregbarkeit nicht verkennen, wenn wir bedenken, dass die Diazobenzol-Experimente alle im Winter angestellt waren, wo unter gleichen Verhältnissen die Erregbarkeits-Dauer des normalen Herzens nur ausnahmsweise die Zeit von 2 — 2½ Stunden überschritt. Der mächtige Einfluss der Carbolsäure dagegen bleibt trotz der obigen Experimente unbezweifelt stehen, da die hier gewonnenen Zahlen, 20 Stunden und darüber, bei unvergifteten Thieren niemals erreicht wurden.

Die Carbolsäure stellt sich daher der arsenigen Säure würdig zur Seite, bei der Cunze in der mehrfach angeführten Arbeit zum ersten Male, das uns hier beschäftigende merkwürdige Phänomen am Herzen beschrieb.

Cunze führt dies Phänomen auf die fäulnisshindernde Wirkung der arsenigen Säure zurück, und wenn diese Erklärung, die uns sehr plausibel erscheint, auf deren nähere Discussion wir hier aber nicht eingehen können, richtig ist, so dürfte auch der von uns beobachtete Einfluss der Carbolsäure und des Diazobenzols, aus welchem nach unserer Annahme Carbolsäure sich abspaltet, mit den desinficirenden Eigenschaften dieser Substanz in Zusammen-

hang stehen. Aus dieser Annahme würde dann weiter folgen, dass auch andere Gährungs- und Fäulnisshemmende Stoffe dieselbe Erscheinung zur Folge haben müssen. Zu diesem Zweck machte ich einige Versuche mit Strychnin und Chinin; die Resultate entsprachen vollständig der Annahme.

Versuche mit Strychnin und Chinin.

1. Versuch. Grosses Kaninchen. Injection von einer ½ Pravaz'schen Spritze einer Lösung von 0,25 Strych. nitr. auf 15,0 Aq. in die v. jugularis (0,008 Grm.) Bald hierauf stirbt das Thier unter heftigem Tetanus. Ca. 20 M. p. m. stehen die Ventrikel still. Der rechte Vorhof pulsirt über 20 St. nach dem Tode; und zwar: 2½ St. p. m. 25 M.; 4½ St. — 22 M.; 9½ St. — 13 M; 17 St. — 4 M.; 19 St. — 2 M.; 20 St. — 1 Mal alle 1 — 1½ M. 21 St. p. m. keine spont. Contractionen. Auf Reize erregbar c. 1½ St. Im Ganzen dauerte die Erregbarkeit des Vorhofs 22½ St.

2. Versuch. Starkes Kan. Zuerst mit 0,003 Strych. nitr. subcutan vergiftet; (als Tetanus sich bereits einstellte wurde ihm zu anderem Zwecke 1,5 Gramm Bromkalium subcutan injicirt. Tod: nach einer ¼ St. Nach einer weiteren ½ Stunde wird der Thorax eröffnet. Das Herz steht still und auch auf Reize nicht erregbar. Ca. 1½ St. p. m. stellen sich spontan Pulsationen des rechten Vorhofes ein: 30—32 Mal in einer Minute. 18 St. p. m. waren noch 2 - 3 schwache Contractionen in d. M. wahrzunehmen. Dieselben dauern etwas über 22 St. p. m. an. Alsdann ist alle Bewegung und Erregbarkeit erloschen.

3. Versuch. Mittelgrosses Kan. 0,003 Strych. nitr. subcutan. Alsbald stirbt das Thier unter allgemeinen Convulsionen. Nach einer ½ St. pulsirt nur noch der rechte Vorhof allein. 4 St. p. m. pulsirt er 6 Mal in einer Minute. Wegen vorgeschrittener Nachtzeit wird die Beobachtung nicht fortgesetzt. 19 St. p. m. steht das Herz

still und auch auf Reize keine Reaction. Das Herz wurde nach sorgfältiger Unterbindung ausgeschnitten und in einen mässig erwärmten Raum gesetzt; Nach ½ St. fing der Vorhof auf Reize sich zu contrahiren an. Nach einer weitern ½ St. pulsirt er lebhaft und kräftig 54 Mal in d. M. Nach weitern 2 St. steht der Vorhof still. Das Herz hat ein bräunlich schmutziges Aussehen. (Wahrscheinlich in Folge der zu hohen Wärme.)

4. Versuch. Einem grossen Kaninchen wurde in die v. jugularis eine ½ Pravaz'sche Spritze einer Strychnin-Lösung von 0,25 : 15,0 Aq. injicirt (0,008 Grm.).

Als bereits das Thier in den letzten Athemzügen war, wird ihm noch eine ½ Spritze in die V. inspicirt. Tod: unmittelbar nach der 2ten Injection. Der rechte Vorhof pulsirt: 1 St. p. m. 40 Mal in einer Minute. Die Contractionen sind sehr ausgiebig und schreiten in lebhafter Peristaltik fort. 2¼ St. p. m. — 35 M.; 5½ St. — 14 M.; 10 St. post mortem keine spontanen Contractionen; auch auf Reize keine Reaction.

Mit Chinin stellte ich nur einen Versuch an, der uns zugleich den bedeutenden Einfluss der Wärme auf die Erhaltung der Erregbarkeit in sehr auffallender Weise zeigt:

Mittelgrosses Kaninchen. 1,0 Grm. Chin. hydrochlor. subcutan. Tod: nach 1 St. ¾ St. p. m. pulsirt rechter Vorhof und beide Ventrikel gleichzeitig 16 Mal in der M. Linker Vorhof steht still; auch auf Reize keine Reaction. 1¼ St. p. m. pulsirt nur das rechte Herz. Die Pulsationen des Ventrikels sind schwach und selten. 1¾ St. p. m. erlischt auch dessen Erregbarkeit. Vorhof pulsirt 8—12 Mal i. d. M.; 4 St. - 6 M ; die Contractionen sind kräftig, fast jede wird eingeleitet von einer Pulsation der V. Cava sup.; 6 St. — 1—2 Contractionen in d. M. Der späten Nachtzeit wegen nahm ich das Thier nach Hause und setzte es in einem gut erwärmten Zimmer neben den Ofen. 7 St. p. m. erfolgten bereits 3 – 5 recht ausgie-

bige Contractionen in d. M. Zwischen 5—7 Pulsationen schwankend pulsirte der Vorhof die ganze Nacht hindurch. 18 St. p. m. 2—3 M.; erst in der 22 St. nach dem Tode stellte der Vorhof seine Pulsationen ein. Nun setzte ich das ausgeschnittene Herz einer mässig erhöhten Temperatur aus. Nach $\frac{1}{2}$ St. pulsirte der Vorhof 54 Mal in d. M. Ich brachte nun das lebhaft pulsirende Herz wieder in Zimmertemperatur zurück (das Experiment machte ich im Winter). Nach $\frac{1}{4}$ St. steht der Vorhof still und auch auf einfache Reize keine Reaction. Abermalige Erwärmung rief nach 20 Minuten wieder Contractionen hervor, die sich 24 Mal in der Minute wiederholten.

Die wenigen Experimente mit Strychnin und Chinin sind wohl hinreichend, um die Annahme zu unterstützen, dass alle Stoffe, die Fäulniss hindernd wirken, zugleich die Erregbarkeit des Herzens noch für längere Zeit unterhalten. Wir vermehrten die Zahl dieser Experimente nicht, um nicht zu weit von dem eigentlichen Thema unserer Arbeit abzuschweifen. — Aus demselben Grunde enthalten wir uns auch der Auseinandersetzung über die Frage, weshalb beim normalen Thiere sowohl als auch beim vergifteten grade der rechte Vorhof und speciell noch das rechte Herzohres ist dessen Erregbarkeit die der übrigen Herzabschnitte so beträchtlich überdauert, eine Thatsache, die auch von Cunze und früheren Beobachtern schon gebührend hervorgehoben wurde.

Resumé.

I. Nach Vergiftungen mit schwefels. Diazobenzol, sowohl bei subcut. Injection als bei innerlicher Darreichung, lässt sich durch Destillation Carbolsäure aus dem Blute und dem Urine gewinnen.

II. Die Wirkung des schwef. Diazobenzols bei subcut. Injection entspricht vollkommen der von Prof. Jaffe gefundenen Wirkung der salpeters. Verbindung.

III. Die Vergiftungserscheinungen bei der Application per os gestalten sich verschieden, je nachdem kleinere oder grössere Dosen angewandt wurden.

a) Im ersteren Falle sind die Erscheinungen sehr gering, die anfangs bestehende vermehrte Pulsfrequenz kehrt allmälig zur Norm zurück. Der Urin der ersten 24 Stunden enthält stets mehr oder weniger Eiweiss, im Sediment Fibrincylinder und Epithelien; einige Mal konnte auch Zucker nachgewiesen werden. — Nach 2–3 Tagen ist der Urin gewöhnlich vollständig zur Norm zurückgekehrt.

b) Nach grösseren Dosen finden wir zunächst Lähmungserscheinungen, ähnlich wie nach subcut. Injection; sie sind begleitet von klonisch-tonischen Zuckungen analog denen, welche für die Carbolsäurevergiftung charakteristisch sind, und vielleicht hier in der That auf der Wirkung abgespaltener Carbolsäure beruhen Gasentwicklung im Blute konnte bei innerlicher Darreichung nie beobachtet werden.

IV. Auf das Herz wirkt das schwefels. Diazobenzol analog der salpeters. Verbindung. Die constant auftretende Pulsbeschleunigung ist in den meisten Fällen durch eine

herabgesetzte Erregbarkeit oder durch Lähmung der Hemmungsapparate des Herzens verursacht.

V. Bemerkenswerth sind die postmortalen Veränderungen am Herzen nach Diazobenzolvergiftung. Gingen die Thiere schnell und unter Gasentwickelung zu Grunde, so pulsirte der rechte Vorhof meistens noch 7—10 St. post mortem (im Winter); bei langsamer Vergiftung dagegen, wenn der Tod erst spät und ohne Gasentwickelung eintrat, pulsirte der Vorhof nie länger wie 1½—2 St.

VI. Nach Vergiftung mit Carbolsäure behält der rechte Vorhof seine Erregbarkeit oft 20 - 22 St. nach dem Tode.

VII. Aehnlich verhalten sich auch andere fäulniss- und gährungshemmende Stoffe (Strychnin, Chinin etc.); demnach scheint das von Cunze zuerst als Wirkung der arsenigen Säure beobachtete postmortale Phänomen am Herzen allen oder den meisten desinficirenden Stoffen zuzukommen.

VIII. Die analoge Erscheinung nach Diazobenzolvergiftung ist wahrscheinlich die Wirkung der als Spaltungsproduct auftretenden Carbolsäure.

IX. Bei normalen nicht vergifteten Kaninchen erlischt die Erregbarkeit des Herzens gewöhnlich 2—4 St. nach dem Tode. Mitunter jedoch, namentlich bei warmer Lufttemperatur (in den Sommermonaten), bleibt dieselbe 6 bis 10 Stunden und darüber erhalten. Durch die Wärme des umgebenden Mediums wird die Erhaltung der Erregbarkeit sehr begünstigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Jaffe für die liebevolle Theilnahme, welche er mir stets bewiesen, sowie für die gütige Unterstützung bei vorliegender Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.

Thesen:

I. Alle fäulniss- und gährungshemmenden Stoffe erhalten die Erregbarkeit des Herzens noch längere Zeit nach dem Tode.

II. Bei Stricturen der Thränenwege ist die Behandlung mittelst der inneren Incision der Behandlung vermittelst der Bowmann'schen Sonden vorzuziehen.

Lebenslauf.

Ich Grigory Donchin bin am 18. Juni 1849 zu Glubocko, Russland, geboren. Nachdem ich die IX. Klasse der Rabbiner-Schule zu Wilna beendigt und Michaeli 1867 mein Abiturienten-Examen daselbst gemacht hatte, bezog ich am 21. April 1870 die Albertus-Universität zu Königsberg, woselbst ich am 17. Juli 1872 das Tentamen physicum und am 15. December 1874 das Examen rigorosum bestand.

Während meiner Studienzeit habe ich die Vorlesungen resp. Kliniken folgender Herren Professoren und Privatdocenten besucht:

Prof. Dr. **Burdach**, Prof. Dr. **Moser**, Prof. Dr. **v. Wittich**, Prof Dr. **Müller**, Prof. Dr. **Caspary**, Prof. Dr **Hildebrandt**, Prof. Dr. **E. Neumann**, Prof. Dr. **Naunyn**, Prof. Dr. **Schönborn**, Prof. Dr. **Jaffe**, Prof Dr. **J. Jacobson**, Prof. Dr. **H. Jacobson**, Prof. Dr. **Gruenhagen**, Prof. Dr. **Graebe**, Prof. Dr. **Samuel**, Dr. **Berthold**, Dr. **Burow**, Dr. **Benecke**, Dr. **Caspary**, Dr. **Schneider**.

Allen diesen meinen Herren Lehrern sage ich hiemit meinen aufrichtigsten Dank.